

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) Numéro de publication:

0 427 625 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 90403161.4

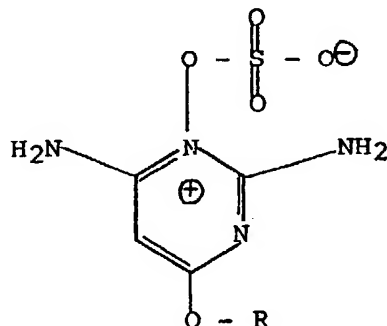
(51) Int. Cl.⁵: **C07D 239/48, A61K 7/06,
A61K 31/505**

(22) Date de dépôt: 07.11.90

(30) Priorité: 08.11.89 FR 8914667

(43) Date de publication de la demande:
15.05.91 Bulletin 91/20(94) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL SE(71) Demandeur: **L'OREAL**
14, Rue Royale
F-75008 Paris(FR)(72) Inventeur: **Gaetani, Quintino**
64, avenue Hoche
F-93270 Sevran(FR)
Inventeur: **Estradler, Françoise**
4, rue Nobel
F-75018 Paris(FR)
Inventeur: **Hocquaux, Michel**
70, rue du Rendez-vous
F-75012 Paris(FR)(74) Mandataire: **Casalonga, Axel et al**
BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE
Morassistrasse 8
W-8000 München 5(DE)(54) **Nouveaux sels internes des hydroxydes de diamino-2,4 alcoxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium et leur utilisation pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux.**

(57) Les composés répondent à la formule :



(I)

dans laquelle R désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₈, alcényle en C₂-C₁₈, un radical cyclique, saturé ou insaturé ou un radical alkyle en C₁-C₆ portant un noyau aromatique ou hétérocyclique.

EP 0 427 625 A1

NOUVEAUX SELS INTERNES DES HYDROXYDES DE DIAMINO-2,4 ALCOXY-6 SULFOOXY-3 PYRIMIDINIUM ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION DE LA CHUTE DES CHEVEUX.

La présente invention est relative à des nouveaux sels internes des hydroxydes de diamino-2,4 alcoxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium et leurs dérivés, à leur préparation et des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques destinées notamment à être utilisées en application topique dans le traitement et la prévention de la chute des cheveux.

On connaît déjà, notamment par l'EP-A-0210 227 le sel interne de l'hydroxyde de pipéridino-6 diamino-2,4 sulfooxy-3 pyrimidinium ou "Sulfate de Minoxidil" pour son utilisation dans le traitement de la chute des cheveux, de la pelade, de la dermatite desquamante, de l'alopecie, etc.

La demanderesse vient de découvrir de nouveaux produits qui sont des sels internes des hydroxydes de diamino-2,4 sulfooxy-3 pyrimidinium, substitués en position 6.

Elle a découvert que ces produits étaient particulièrement efficaces dans le traitement de la repousse des cheveux, en particulier pour induire et stimuler la croissance des cheveux et freiner leur chute et pouvaient être utilisés, notamment, dans le traitement des maladies du cuir chevelu, telles que la pelade, la dermatite desquamante, l'alopecie.

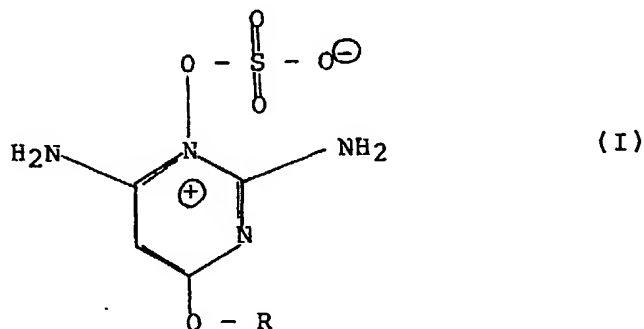
L'invention a donc pour objet des sels internes des hydroxydes de diamino-2,4 sulfooxy-3 pyrimidinium substitués en position 6 et leurs dérivés.

Un autre objet de l'invention est constitué par leur procédé de préparation.

L'invention concerne également des compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques mettant en oeuvre ces composés.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

Les composés conformes à l'invention sont essentiellement caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule :



dans laquelle :

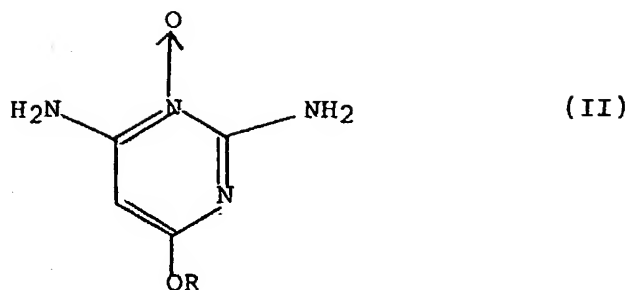
R désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₈, alcényle en C₂-C₁₈, un radical cyclique, saturé ou insaturé ou un radical alkyle en C₁-C₆ portant un noyau aromatique ou hétérocyclique, tel que la pyridine.

Les composés plus particulièrement préférés, conformes à l'invention, sont les composés dans lesquels le groupement alkyle désigne un groupement ayant 2 à 12 atomes de carbone, le noyau aromatique désigne de préférence un groupement phényle.

Les composés préférés définis ci-dessus, sont ceux dans lesquels R est choisi parmi les groupements éthyle, butyle, isobutyle, octyle, lauryle, éthyl-2 hexyle, hexényle, diméthyl-3,3 butyle, undécényle, cyclohexyle, phénéthyle ou benzyle.

Les composés particulièrement préférés de l'invention sont constitués par les sels internes des hydroxydes de diamino-2,4 (n-butyloxy)-6 sulfooxy-3 pyrimidinium, de diamino-2,4 éthyloxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium, de diamino-2,4 hexyloxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium.

Les composés conformes à l'invention peuvent être préparés suivant un procédé consistant à faire réagir un composé de formule (II) :



avec un dérivé générateur d'anhydride sulfurique, dans un solvant polaire, tel que le diméthylformamide ou le chloroforme, à des températures comprises entre 0 °C et 80 °C.

Comme générateurs d'anhydride sulfurique, on utilise, de préférence, un complexe de SO₃ et d'amine tertiaire ou un mélange formé in situ, d'acide chlorosulfonique et d'amine tertiaire stériquement encombrée, telle que la N,N-diisopropyléthylamine.

Les composés conformes à l'invention peuvent être utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, notamment dans les applications topiques, et plus particulièrement dans le traitement ou la prévention de la chute des cheveux, et notamment de la pelade, de l'alopécie, ainsi que des dermatites desquamantes.

Ces compositions sont essentiellement caractérisées par le fait qu'elles contiennent dans un milieu physiologiquement acceptable, approprié pour une application topique, au moins un composé répondant à la formule (I).

Ces compositions peuvent comporter à titre de milieu physiologiquement acceptable, tout milieu approprié pour l'application topique, soit en cosmétique, soit en pharmacie, et qui soit compatible avec la substance active.

Les composés conformes à l'invention peuvent se trouver dans ce milieu, soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé, notamment sous forme micronisée.

Les compositions destinées à être utilisées dans le domaine pharmaceutique se présentent sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou d'émulsion vésiculaire, de mousse, de lotion, de gel, de spray ou de suspension. Elles peuvent être, soit anhydres, soit aqueuses, selon l'indication clinique.

Les composés sont présents dans ces compositions pharmaceutiques à des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids, et en particulier comprises entre 0,2 et 5% en poids.

Les compositions cosmétiques sont notamment destinées à être utilisées sous forme de lotion, de gel, de crème, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et contiennent, dans un support physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels.

La concentration des composés de formule (I) dans ces compositions est, de préférence, comprise entre 0,01 et 3% en poids et en particulier entre 0,05 et 2% en poids.

Les compositions conformes à l'invention peuvent contenir différents additifs habituellement utilisés en cosmétique ou en pharmacie et en particulier des substances actives, telles que des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine et leurs dérivés; la tiexolone;

Les composés conformes à l'invention peuvent être associés à des composés améliorant encore leur activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, tels que les composés suivants :

- les esters d'acide nicotinique, dont les nicotinates d'alkyle en C₁-C₆ et notamment le nicotinate de méthyle;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens bien connus dans l'état de la technique et en particulier l'hydrocortisone, ses sels et ses dérivés, l'acide niflumique, etc.;
- les rétinoïdes comme l'acide t-trans rétinol appelé encore trétinoïne, l'isotrétinoïne, le rétinol ou vitamine A et ses dérivés, tels que l'acétate, le palmitate ou le propionate, le motrétinide, l'étrétinate, le t-trans rétinolate de zinc;
- les agents antibactériens choisis parmi les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines et notamment l'érythromycine;
- les agents antagonistes de calcium, tels que la cinnarizine et le diltiazem;
- les hormones, telles que l'estriol ou des analogues ou la thyroxine et ses sels;
- les agents antiandrogènes, tels que l'oxandolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol;

- les capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde.

On peut également associer avec les composés de l'invention des composés tels que le diazoxyde correspondant au méthyl-3 chloro-7-2H-benzothiadiazine-1,2,4-dioxyde-1,1; la spiroxasone ou 7 α -(acétylthio)-4',5'-dihydrospiro-7 α [androst 4-ène-17,2'-(3 H)furan]-3 one; les phospholipides, tels que la lécitine; les acides linoléique et linoléique; l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français 2 581 542, et plus particulièrement les dérivés d'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoylé ayant 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique; les acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques et leurs esters, les lactones et leurs sels correspondants; l'anthraline ou le trihydroxy-1,8,9 anthracène, les caroténoïdes, les acides elcosatétraénoïque-5,8,11,14 et eicosatriénoïque-5,8,11, leurs esters et amides.

Ces compositions peuvent également contenir des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents tensio-actifs, des filtres UV-A et UV-B, des agents antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène.

Le milieu physiologiquement acceptable peut être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants, les solvants étant choisis parmi les solvants organiques acceptables sur le plan cosmétique ou pharmaceutique. Ce sont notamment les alcools inférieurs en C₁-C₄, comme l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool tertibutylique, les alkylèneglycols, les alkyléthers d'alkylèneglycol et de dialkylèneglycol, tels que le monoéthyléther d'éthylèneglycol, le monométhyléther de propylèneglycol, le monométhyléther de diéthylèneglycol. Les solvants, lorsqu'ils sont présents, le sont dans des proportions comprises entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les milieux physiologiquement acceptables peuvent être épaissis à l'aide d'agents épaississants et/ou gélifiants habituellement utilisés en cosmétique ou dans le domaine pharmaceutique. On peut plus particulièrement citer les hétérobiopolysaccharides, tels que la gomme de xanthane, les scléroglycanes, les dérivés de cellulose comme les éthers de cellulose, les polymères acryliques, réticulés ou non.

Les épaississants sont présents de préférence dans des proportions comprises entre 0,1 et 5% en poids et en particulier entre 0,4 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, consistant à leur appliquer au moins une composition telle que définie ci-dessus, en vue d'améliorer l'esthétique de la chevelure.

Un autre objet de l'invention est constitué par l'utilisation de la composition définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament ayant pour effet d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux et de freiner leur chute.

Le traitement thérapeutique consiste principalement à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu d'un individu, la composition telle que définie ci-dessus.

Le mode d'application préféré consiste à appliquer 1 à 2 g de la composition sur la zone alopécique, à une fréquence de une à deux applications par jour, pendant 1 à 7 jours par semaine et ceci pendant une durée de 1 à 6 mois.

Les compositions peuvent notamment être utilisés dans le traitement de la pelade, de l'alopecie, de la dermatite desquamante.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

EXEMPLE 1

Préparation du sel interne de l'hydroxyde de diamino-2,4 éthoxy-6 sulfoxy-3 pyrimidinium.

A une solution de 2,05 ml (0,012 mole) de N,N-diisopropyléthylamine dans 15 ml de chloroforme refroidie dans la glace, on ajoute 0,4 ml (0,006 mole) d'acide chlorosulfonique.

Après 30 minutes de réaction, on ajoute 0,51 g (0,003 mole) de diamino-2,4 éthoxy-6 pyrimidine oxyde-3 et on maintient 4 heures à température ambiante, sous azote.

Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans l'eau et filtré après cristallisation d'un produit blanc.

Le sulfate ainsi obtenu est recristallisé dans un mélange DMF/eau et conduit, après filtration et séchage, à 0,3 g de sulfate interne, soit un rendement de 40%.

Le produit obtenu fond à 205 °C avec décomposition et présente en spectroscopie de masse un pic moléculaire conforme de 250.

Formule brute : $C_6H_{10}N_4O_5S$

6

EXEMPLE 2

10 Préparation du sel interne de l'hydroxyde de diamino-2,4 (n-butyloxy)-6 sulfooxy-3 pyrimidinium.

On procède comme dans l'exemple 1, en faisant réagir, durant 2 heures, 0,59 g de diamino-2,4 (n-butyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3.

Après recristallisation dans DMF/eau, on obtient, avec 60% de rendement, un composé fondant à 139 °C avec décomposition.

20

Analyse élémentaire pour $C_8H_{14}N_4O_5S$					
	C	H	N	O	S
Calculé	34,53	5,03	20,14	28,77	11,53
Trouvé	34,59	5,12	20,19	28,66	11,70

La spectroscopie de RMN du proton et la spectroscopie de masse confirment la structure du sulfate interne attendu.

PM = 278.

30

EXEMPLE 3

35 Préparation du sel interne de l'hydroxyde de diamino-2,4 (n-octyloxy)-6 sulfooxy-3 pyrimidinium.

35

On procède selon l'exemple 1 avec 0,76 g de diamino-2,4 (n-octyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 en maintenant le milieu réactionnel durant 2 heures entre 0 et 5 °C.

Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange acétonitrile-eau. On obtient avec 78% de rendement un sulfate interne cristallisé avec 1/2 molécule d'eau et se décomposant à 167 °C.

40

Analyse élémentaire du semi-hydrate pour $C_{12}H_{22}N_4O_5S; 1/2 H_2O$					
	C	H	N	O	S
Calculé	41,98	6,70	16,33	25,66	9,33
Trouvé	42,31	6,61	16,39	25,44	9,08

45

La spectroscopie de RMN du proton et la spectroscopie de masse confirment la structure attendue.

PM du sulfate semi-hydrate = 343.

55

EXEMPLE 4

Préparation du sel interne de l'hydroxyde de diamino-2,4 (diméthyl-3,3 butyloxy)-6 sulfooxy-3 pyrimidinium.

On fait réagir, selon l'exemple 1, 0,68 g de diamino-2,4 (diméthyl-3,3 butyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 durant 3 heures entre 0 et 5 ° C.

Après recristallisation du sulfate brut dans un mélange acétonitrile-eau, on obtient, avec 25% de rendement, un composé fondant avec décomposition à 212 ° C.

La RMN du proton et la spectroscopie de masse confirment la structure attendue.

Formule brute : $C_{10}H_{18}N_4O_5S$

PM = 306

EXEMPLE 5

Préparation du sel interne de l'hydroxyde de diamino-2,4 (hexényl-5 oxy)-6 sulfooxy-3 pyrimidinium.

On fait réagir, selon l'exemple 1, 0,67 g de diamino-2,4 (hexényl-5 oxy)-6 pyrimidine oxyde-3 durant 2 heures 30 minutes entre 5 et 10 ° C.

Le sulfate brut est recristallisé dans un mélange DMF-eau. On obtient, avec 64% de rendement, un sulfate interne fondant à 147 ° C avec décomposition.

La RMN du proton et la spectroscopie de masse confirment la structure attendue.

Formule brute : $C_{10}H_{16}N_4O_5S$

PM = 304.

EXEMPLE 6

Préparation du sel interne de l'hydroxyde de diamino-2,4 (undécényl-10 oxy)-6 sulfooxy-3 pyrimidinium.

On procède, selon l'exemple 1, avec 0,88 g de diamino-2,4 (undécényl-10 oxy)-6 pyrimidine oxyde-3 durant 2 heures à une température comprise entre 0 et 5 ° C.

Le produit brut est recristallisé dans un mélange DMF-eau et conduit, avec 45% de rendement, à un sulfate interne fondant avec décomposition à 137 ° C.

La RMN du proton et la spectroscopie de masse confirment la structure attendue.

Formule brute : $C_{15}H_{26}N_4O_5S$

PM = 374.

EXEMPLE 7

Préparation du sel interne de l'hydroxyde de diamino-2,4 (phényl-2 éthyloxy)-6 sulfooxy-3 pyrimidinium.

On fait réagir, selon l'exemple 1, 0,74 g de diamino-2,4 (phényl-2 éthyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 durant 1 heure à 10 ° C.

Après recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau, on obtient, avec 40% de rendement, un sulfate interne comportant une 1/2 molécule d'eau et présentant une fusion pâteuse à 115-120 ° C.

Analyse élémentaire du semi-hydrate : $C_{12}H_{14}N_4O_5S$; 1/2 H_2O					
	C	H	N	O	S
Calculé	42,98	4,48	16,71	26,27	9,55
Trouvé	43,28	4,41	16,69	25,89	9,53

La RMN du proton ainsi que la spectroscopie de masse confirment la structure moléculaire attendue.
PM du sulfate semi-hydrate = 335.

5

EXEMPLE 8

10 Préparation du sel interne de l'hydroxyde de diamino-2,4 hécxyloxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium.

On procède comme dans l'exemple 1, en faisant réagir, durant 3 heures 15 minutes entre 0 et 5° C, 0,226 g de diamino-2,4 hécxyloxy-6 pyrimidine oxyde-3.

15 Après recristallisation dans un mélange acétonitrile-eau : 1/1, on obtient le sulfate avec un rendement de 59%.

Analyse élémentaire de : C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O ₅ S; 1,8 H ₂ O					
	C	H	N	O	S
20 Calculé	35,46	6,38	16,54	32,15	9,46
Trouvé	35,54	6,11	16,78	31,71	9,73

25 La spectroscopie de RMN du proton et la spectroscopie de masse confirment la structure du sulfate interne attendu.

PM = 306 (1,8 H₂O).

30

Exemple de composition 1

On prépare un shampoing destiné au traitement de la chute des cheveux, de composition suivante :

35

- Hydroxyde de diamino-2,4 n-butyloxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium	0,2 g
- Tensio-actif non-ionique obtenu par condensation de 3,5 moles de glycidol sur un α-diol en C ₁ -C ₁₄ selon le brevet français n° 71 17206	13,0 gMA
40 - Complexant	0,2 g
- Conservateurs	0,5 g
- Eau	q.s.p.
	100,0 g

45

Cette composition est appliquée sur la chevelure mouillée où on la fait mousser. Après une pose durant quelques minutes à une demi-heure, on rince à l'eau tiède.

50

Exemple de composition 2

On prépare une lotion de composition suivante :

55

EP 0 427 625 A1

- Hydroxyde de diamino-2,4 n-butyloxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium	1,0 g
- Ethanol	50,0 g
- Eau	q.s.p. 100,0 g

5

Exemple de composition 3

10

On prépare une lotion de composition suivante :

- Hydroxyde de diamino-2,4 n-butyloxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium	2,0 g
- Propylèneglycol	22,8 g
- Ethanol	55,1 g
- Eau	q.s.p. 100,0 g

15

20

Exemple de composition 4

25

On prépare une lotion de composition suivante :

- Hydroxyde de diamino-2,4 hexyloxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium	0,5 g
- Propylèneglycol	6,45 g
- Ethanol absolu	q.s.p. 100,0 g

30

35

Exemple de composition 5

40

On prépare une lotion de composition suivante :

- Hydroxyde de diamino-2,4 (phényl-2 éthyloxy)-6 sulfooxy-3 pyrimidinium	0,5 g
- Ethoxy-2 éthanol	50,0 g
- Ethanol	q.s.p. 100,0 g

45

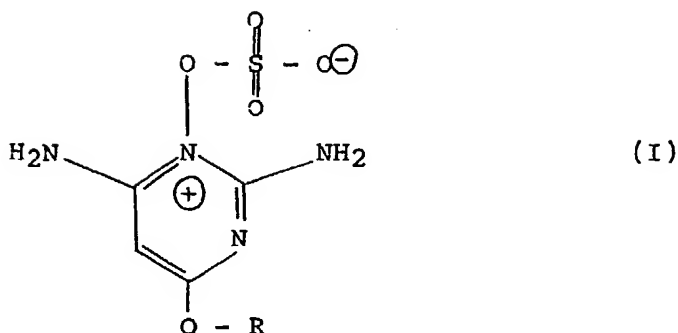
1 à 2 ml des lotions selon les exemples de composition n° 2 à 5 sont appliqués sur les zones alopéciques du cuir chevelu ; ces applications, éventuellement accompagnées par un massage pour favoriser la pénétration, étant effectuées une ou deux fois par jour.

50

Revendications

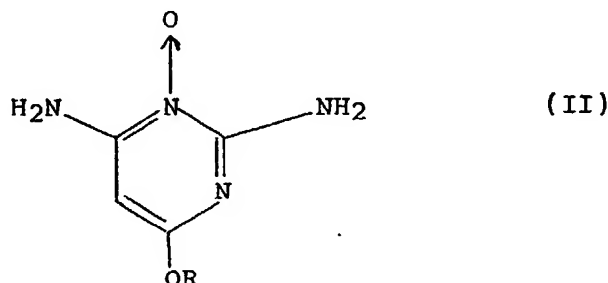
55

1. Composé caractérisé par le fait qu'il répond à la formule :



dans laquelle :

- 15 R désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₈, alcényle en C₂-C₁₈, un radical cyclique, saturé ou insaturé ou un radical alkyle en C₁-C₆ portant un noyau aromatique ou hétérocyclique.
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le noyau hétérocyclique est la pyridine.
3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que le radical R dans la formule (I) est
- 20 choisi parmi les groupements éthyle, butyle, isobutyle, diméthyl-3,3 butyle, octyle, lauryle, éthyl-2 hexyle, hexényle, undécényle, cyclohexyle, phénéthyle ou benzyle.
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le composé de formule (I) est choisi parmi les sels internes de l'hydroxyde de diamino-2,4 (n-butyloxy)-6 sulfooxy-3 pyrimidinium, de diamino-2,4 éthyloxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium et de diamino-2,4 hexyloxy-6 sulfooxy-3 pyrimidinium.
- 25 5. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule (II) :



- 40 avec un dérivé générateur d'anhydride sulfurique dans un solvant polaire, à une température comprise entre 0° C et 80° C.
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé par le fait que le dérivé générateur d'anhydride sulfurique est choisi parmi les complexes de SO₃ et d'amine tertiaire ou un mélange formé in situ, d'acide chlorosulfonique et d'amine tertiaire stériquement encombrée et que le solvant polaire est constitué par le
- 45 diméthylformamide ou le chloroforme.
7. Composition destinée à être utilisée en application topique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'onguent,
- 50 de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou d'émulsion vésiculaire, de mousse, de lotion, de gel, de spray ou de suspension anhydre ou aqueuse, en vue de son application pharmaceutique et qu'elle contient au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4.
9. Composition selon la revendication 7 ou 8, caractérisée par le fait que les composés de formule (I) sont
- 55 présents dans des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition et en particulier entre 0,2 et 5% en poids.
10. Composition destinée à être utilisée en cosmétique, telle que définie dans la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de crème, de savon, de

shampooing, d'aérosol ou de mousse et qu'elle contient dans un support acceptable sur le plan cosmétique, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, à une concentration comprise entre 0,01 et 3% en poids.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisée par le fait qu'elle contient en plus des agents hydratants, des agents antiséborrhéiques.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents améliorant l'activité des composés de formule (I) au niveau de la repousse ou du freinage de la chute des cheveux.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait que les agents améliorant l'activité de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux, sont des esters d'acide nicotinique et des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, des rétinoïdes, des agents anti-bactériens, des agents antagonistes de calcium, des hormones, des agents anti-androgènes, des capteurs de radicaux OH.

14. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre de composés améliorant l'activité sur la repousse des cheveux ou le freinage de la chute des cheveux, des composés choisis parmi le diazoxide, la spiroxasone, les phospholipides, les acides linoléique ou linoléique, l'acide salicylique et ses dérivés, des acides hydroxycarboxyliques ou cétoxyliques, leurs esters, les lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline ou le trihydroxy-1,8,9 anthracène, les caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïques-5,8,11,14, eicosatriénoïques-5,8,11, leurs esters et amides.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 14, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est constitué par de l'eau, un mélange d'eau et d'un ou plusieurs solvants organiques ou par un mélange de solvants organiques, les solvants organiques étant pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.

16. Composition selon la revendication 15, caractérisée par le fait que les solvants sont choisis parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, les alkylène glycols, les alkyléthers de mono- et de dialkylène glycol.

17. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 16, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est épaissi au moyen d'agents épaississants et/ou gélifiants et contient des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents tensio-actifs, des filtres UV-A et UV-B, des agents antioxydants.

18. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 17, pour son application comme médicament destiné à être utilisé dans le traitement thérapeutique de la chute des cheveux et pour stimuler leur repousse.

19. Procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait qu'on applique la composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 7 à 17 sur le cuir chevelu ou les cheveux.

20. Utilisation de la composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 7 à 17, pour la préparation d'un médicament destiné à être utilisé dans le traitement thérapeutique de la chute des cheveux et pour favoriser leur repousse.



Office européen
des brevets

RAPPORT PARTIEL DE RECHERCHE EUROPEENNE

qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure,
comme le rapport de recherche européenne

Numéro de la demande

EP 90 40 3161

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
A	WO-A-8 604 231 (THE UPJOHN CO.) * Pages 2-4; revendications * & EP-A-0 210 227 (Cat. D) --	1, 7, 18, 20	C 07 D 239/48 A 61 K 7/06 A 61 K 31/505
A	US-A-3 382 248 (W.C. ANTHONY) * Colonne 5, lignes 1-17; colonne 7, ligne 45, composé XIV * ----	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 4)
			C 07 D 239/00
RECHERCHE INCOMPLETE			
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: 1-18, 20 Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches: 19 Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p>Méthode de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain ou animal (voir art. 52(4) de la convention sur le brevet européen)</p>			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 25-01-1991	Examineur ENGLISH
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	